

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

T 2/9/1

2/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002236497

WPI Acc No: 1979-35687B/197919

Halo 5,5-dimethyl-hydantoin and 4,4-dimethyl-2-imidazolidinone - used as antiandrogens and schistosomicides for treating e.g. acne, seborrhoea and bilharziasis (NL 2.5.79)

Patent Assignee: HOFFMANN-LA ROCHE AG (HOFF); SPARAMEDICA AG (SPAR-N)

Inventor: BERNAUER K; LINK H; STOHLER H

Number of Countries: 021 Number of Patents: 025

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2846946	A	19790503				197919 B
EP 1813	A	19790516				197920
NL 7810563	A	19790502				197920
GB 2008102	A	19790531				197922
DK 7804816	A	19790521				197924
NO 7803642	A	19790528				197925
SE 7811194	A	19790605				197925
BR 7807097	A	19790508				197928
JP 54070271	A	19790605				197928
FI 7803170	A	19790629				197930
PT 68705	A	19791206				198001
FR 2422643	A	19791214				198005
CS 8000904	A	19800915				198101
AT 7807689	A	19810815				198136
AT 8100182	A	19810915				198140
CA 1107744	A	19810825				198140
EP 1813	B	19811104				198146
DE 2861289	G	19820114				198203
IL 55773	A	19820228				198214
GB 2008102	B	19820707				198227
HU 22725	T	19820628				198229
US 4407814	A	19831004				198342
US 4482739	A	19841113				198448
IT 1099450	B	19850918				198702
JP 87005145	B	19870203				198708

Priority Applications (No Type Date): CH 789367 A 19780906; LU 78407 A 19771028; CH 785465 A 19780519

Cited Patents: BE 629779; DE 1915689; DE 1958183; DE 2649925; US 3676456

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 1813 A G

Designated States (Regional): BE CH DE FR LU NL SE

EP 1813 B G

Designated States (Regional): BE CH DE FR LU NL SE

Abstract (Basic): DE 2846946 A

Imidazolidine derivs. of formula (I) are new (where X is O or NH and R is one of

(I) are pharmaceuticals and can be used as antiandrogens esp. in the treatment of illnesses connected with increased androgenic activity

e.g. acne, seborrhoea, hirsutism, and prostata-adenoma. (I), in which R is (a), (b), (c) or (d) are schistosomicidal and can therefore be used to treat and protect against bilharziosis. As antiandrogenics, suitable daily doses of (I) are 0.1-10 mg/kg p.o and as schistosomicides suitable daily doses are 5-50 mg/kg p.o.

Title Terms: HALO; DI; METHYL; HYDANTOIN; DI; METHYL; IMIDAZOLIDONE; ANTIANDROGENIC; SCHISTOSOME; TREAT; ACNE; SEBORRHOEA; BILHARZIA

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): A61K-031/41; C07C-127/19; C07D-233/66


File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D09; B10-A13D; B12-A07; B12-B06; B12-G01; B12-G03; B12-G04

Chemical Fragment Codes (M2):

01 H2 J5 H6 M282 M210 M211 M231 M240 M311 M332 M321 M320 M340 M344 M350
M391 F523 G100 M531 L350 H211 J521 J522 H601 H608 H609 H685 H602
P940 M510 P321 P322 M521 M540 P610 P722 P723 P620 M710 M413 M902
02 K0 J6 H6 M282 M210 M220 M225 M226 M231 M232 M233 M270 M311 M313 M314
M332 M331 M321 M342 M340 M344 M350 M380 M391 G100 M531 L431 L432
J371 H601 H608 H609 H685 H602 M510 M520 M540 M710 M414 M902

?


 Eur päisches Pat ntamt
 Eur pean Patent Offic
 Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer: **0 001 813 A1**

17

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 78101244.8

51 Int. Cl.²: **C 07 D 233/72**
A 61 K 31/415, C 07 C 12: 15
C 07 D 233/88

22 Anmeldetag: 27.10.78

30 Priorität: 28.10.77 LU 78407
 19.05.78 CH 5485/78
 06.09.78 CH 9367/78

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 18.05.79 Patentblatt 79/10

64 Benannte Vertragsstaaten:
 BE CH DE FR GB LU NL SE

71 Anmelder: F.Hoffmann-La Roche & Co.
 Aktiengesellschaft
 Abt. VII-Pt
 CH-4002 Basel(CH)

72 Erfinder: Bernauer, Karl, Prof.Dr.
 Wartenbergstrasse
 CH-4104 Oberwil(CH)

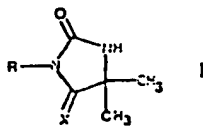
72 Erfinder: Link, Helmut, Dr.
 Dammertkirchstrasse
 CH-4056 Basel(CH)

72 Erfinder: Stohler, Harro, Dr.
 Im Katzenwadel 12
 CH-4102 Binningen(CH)

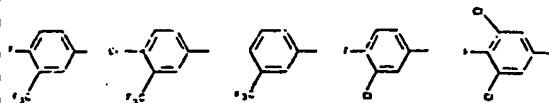
74 Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al,
 Patentanwälte Lederer, Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22
 D-8000 München 80(DE)

64 Imidazolidinderivate und deren Herstellung, sowie entsprechende pharmazeutische Präparate.

67 Imidazolidinderivate der allgemeinen Formel



in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



EP 0 001 813 A1

darstellt,
 sowie deren Herstellung und Verwendung als antiandrogen
 oder z.T. schistosomid wirksame Mittel, ferner die entspre-
 chenden pharmazeutischen Präparate sowie Harnstoffderi-
 vate als Zwischenprodukte.

0001813

27. Okt. 1978

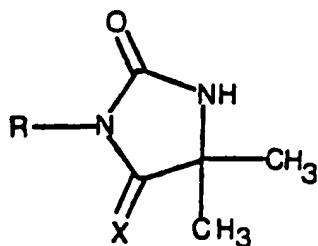
RAN 4471/7-01

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

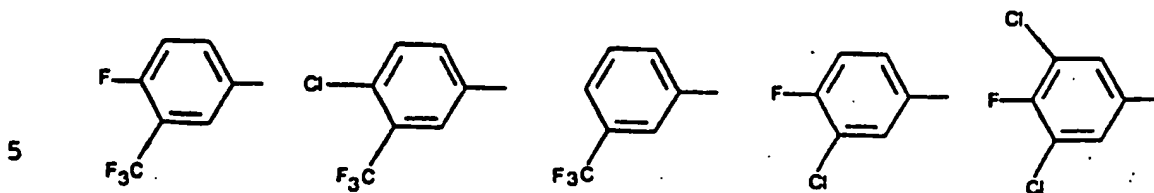
Imidazolidinderivate

und deren Herstellung, sowie entsprechende pharmazeutische
Präparate.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazolidin-
derivate der allgemeinen Formel



in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



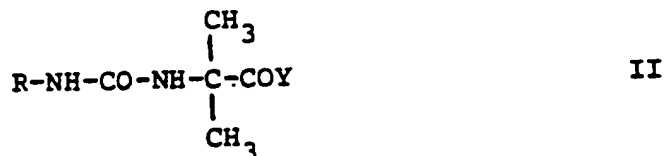
Mn/1.9.1978

darstellt.

Es wurde gefunden, dass die neuen erfindungsgemässen Imidazolidin-derivate der Formel I wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzen; sie können demnach als Arzneimittel Verwendung finden. Beispielsweise zeichnen sie sich durch antiandrogene Wirkung aus und können demgemäss als antiandrogen wirkende Mittel verwendet werden, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer erhöhten androgenen Aktivität in Verbindung stehen, wie z.B. Akne, Seborrhoe, Hirsutismus und Prostata-adenom. Besonders bevorzugte, antiandrogen wirksame Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin X Sauerstoff darstellt; darunter besonders bevorzugt ist 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin. Diejenigen der Imidazolidinderivate der Formel I, worin R eine der ersten vier der obigen Gruppen bedeutet, sind schistosomicid wirksam und können somit zur Therapie und Verhütung der Bilharziose eingesetzt werden. Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin X Sauerstoff darstellt. Ganz besonders bevorzugt wegen ihrer starken schistosomiciden Wirkung sind 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin und 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon.

Die Imidazolidinderivate der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



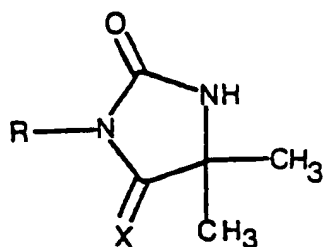
in der R die obige Bedeutung hat und Y die Gruppe $-\text{OR}^1$ oder $-\text{NR}^2\text{R}^3$ darstellt, worin R^1 Wasserstoff

5. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

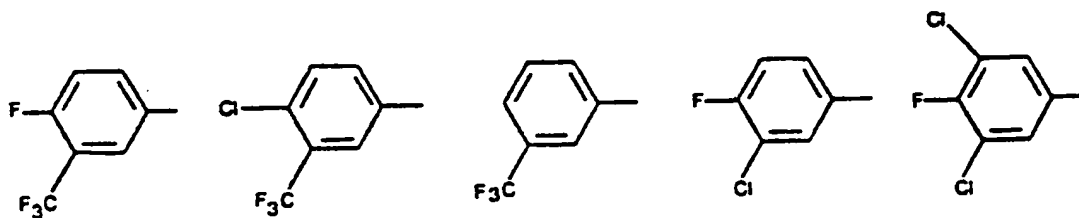
5 6. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

10 7. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Imidazolidinderivat der allgemeinen Formel

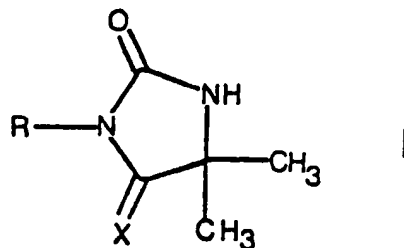


5 in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen

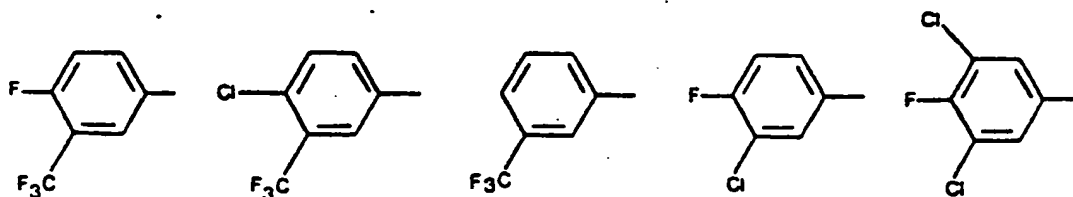


darstellt,
als wirksamen Bestandteil mit zur therapeutischen Verab-
reichung geeigneten, nicht-toxischen, inerten, an sich in
10 solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Trägern
und/oder Excipientien vermischt.

9. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Imidazolidinderivat der allgemeinen Formel

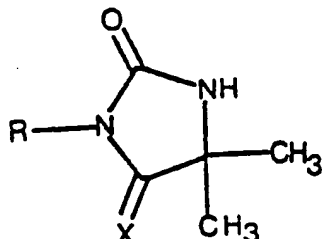


5 in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen

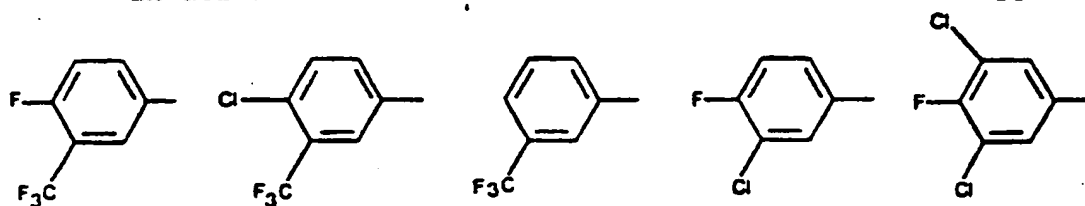


darstellt.

10. Verwendung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel



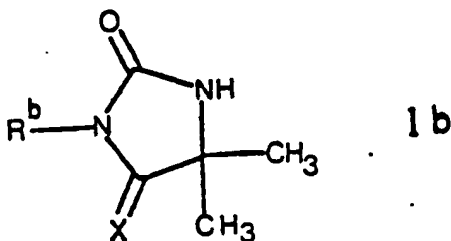
in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



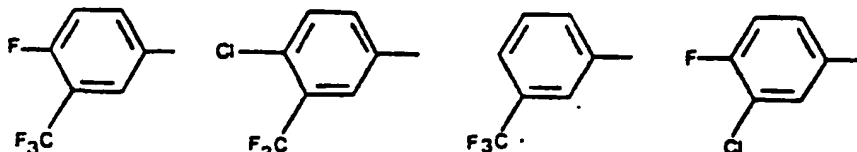
darstellt,
als antiandrogen wirksame Mittel.

11. Verwendung von 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin nach Anspruch 10.

10 12. Verwendung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel



in der X Sauerstoff oder Imino und R^b eine der Gruppen

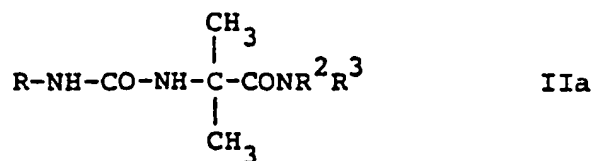


darstellt,
als schistosomicid wirksame Mittel.

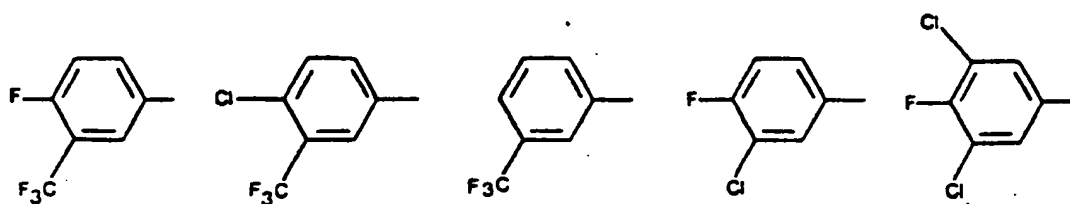
13. Verwendung von 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin nach Anspruch 12.

14. Verwendung v n 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-
5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon nach Anspruch 12.

15. Harnstoffderivate der allgemeinen Formel

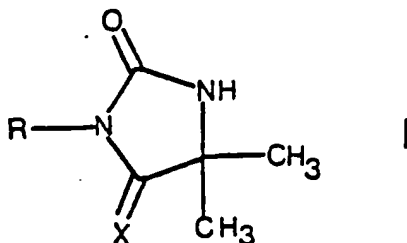


5 in der R eine der Gruppen

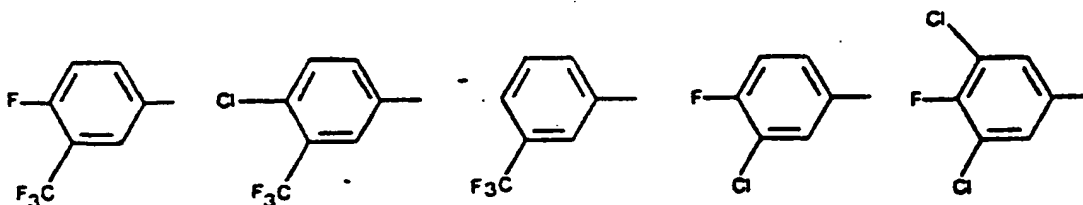


und R² und R³ beide niederes Alkyl darstellen.

16. Imidazolidinderivate der allgemeinen Formel

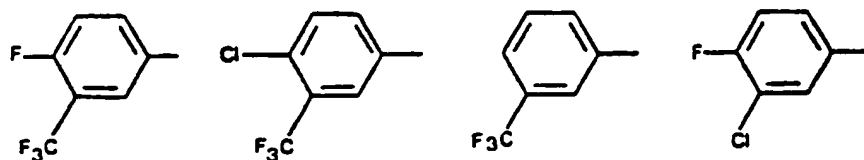


in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



5 darstellt.

17. Imidazolidinderivate gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass R eine der Gruppen



darstellt.

10 18. Imidazolidinderivate gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass X Sauerstoff darstellt.

19. Imidazolidinderivate gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass X Sauerstoff darstellt.

20. 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin.

5 21. 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin.

22. 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon.

- Mäuse werden subcutan mit 60 Cercarien von *Schistosoma mansoni* infiziert. Ca. 42 Tage nach der Infektion werden die Tiere einmal bzw. (in einem weiteren Versuch) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit den zu prüfenden Verbindungen
- 5 peroral behandelt. Pro Verbindung und Dosierung (mg/kg) werden 5-10 Tiere eingesetzt. Als Kontrolle dienen 10 unbehandelte Tiere. Die Sektion erfolgt 6 Tage bzw. 2-3 Wochen nach Behandlungsabschluss. Wurmpaare in Mesenterialvenen, Pfortader und Leber werden herauspräpariert und gezählt.
- 10 Die prozentuale Verteilung der Wurmpaare in Mesenterialvenen, Pfortader und Leber wird berechnet und der Zustand der Würmer (lebend, tot) registriert. Die Präparatwirkung zeigt sich in einem erhöhten Anteil der Würmer in den Gefäßen der Leber und im Auftreten toter Würmer.
- 15 Zur Auswertung vergleicht man den prozentualen Anteil lebender und toter Wurmpaare in den Gefäßen der Leber sowohl bei infizierten, behandelten Tieren als auch bei infizierten aber unbehandelten Kontrolltieren. Die Bestimmung der VD_{50} (Vermizide Dosis 50%: die Dosis, die 50% der Wurm-
- 20 paare abtötet) erfolgt nach der Probitmethode.

Einige Versuchsergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle II zusammengefasst:

Tabelle II

Verbindung	VD ₅₀ mg/kg p.o.	
	1 mal dosiert	5 mal dosiert
3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	47	15
3-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	59	29
3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	60	32
3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin		68
1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	58	33
1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	37	21

Die toxische Wirkung an der Maus (Beobachtung nach 24 Stunden) wurde ebenfalls ermittelt und geht aus der nachstehenden Tabelle III hervor:

Tabelle III

Verbindung	LD ₅₀ mg/kg p.o.
3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	1250-2500
3-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	5000
3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	625-1250
3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	2500-5000
1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	312-625
1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	312-625
3-(3,5-Dichlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	1250-2500

Die erfindungsgemässen Produkte können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie Gelatine, Milchzucker, Stärke, Gummi arabicum, Magnesiumstearat, Talcum, pflanzliche Oele, Polyalkylenglykole, Vaseline u.dgl. mehr enthalten. Die Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Sie können Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten. Auch andere therapeutisch wirksame Stoffe können beigemischt sein.

Zweckmässige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten etwa 10-500 mg einer Verbindung der Formel I.

Die Dosierung wird entsprechend den individuellen Erfordernissen gewählt. Zum Beispiel können diese Verbindungen in Dosierungen von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag p.o., verabreicht werden.

- 5 Als antiandrogene Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmässig etwa 10-500 mg, vorzugsweise etwa 100 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise etwa 1 mg/kg pro Tag p.o. Zweckmässigerweise wird diese
- 10 Dosis in Anpassung an den Zustand des Patienten etwa 3-8 Monate täglich verabreicht.

- Als schistosomicide Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmässig etwa 100-500 mg, vorzugsweise etwa 250 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise etwa 5 mg/kg
- 15 bis etwa 50 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise 25 mg/kg p.o. pro Tag. Diese Menge kann in einer einzelnen Dosierung oder in mehreren unterteilten Dosierungen verabreicht werden, je nach Bedürfnis des Patienten und Vorschrift des Fachmannes. Zweckmässigerweise wird diese Dosis in Anpassung an den
- 20 Zustand des Patienten an einem oder an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Die nachstehenden Beispiele illustrieren die Erfindung. Die Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

14,5 g (100 mMol) 3-Chlor-4-fluoranilin und 17,2 g (120 mMol) 2-Isocyanato-2-methylpropionsäuremethylester werden bei 140° geschmolzen und 6 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Der intermediär gebildete N-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-carbamoyl]-2-methylanilinmethylester wird nicht isoliert. Das erhaltene 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin wird aus Isopropanol/Methanol/Methylenchlorid kristallisiert. Nach 16-stündigem Trocknen unter stark vermindertem Druck bei 55° schmilzt das Produkt bei 165-166°.

Analyse:

Berechnet für $C_{11}H_{10}ClFN_2O_2$ (256,66):

C 51,48, H 3,93, N 10,91, Cl 13,81%

15 Gefunden: C 51,51, H 3,78, N 11,11, Cl 13,92%.

Beispiel 2

In der in Beispiel 1 angegebenen Weise erhält man aus 3,5-Dichlor-4-fluor-anilin und 2-Isocyanato-2-methylpropionsäure-methylester und Kristallisieren aus Aether/Petroläther 3-(3,5-Dichlor-4-fluorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin, das bei 175-176° schmilzt. Der intermediär gebildete N-[(3,5-Dichlor-4-fluorphenyl)-carbamoyl]-2-methylanilinmethylester wird nicht isoliert.

Analyse:

25 Berechnet für $C_{11}H_9Cl_2FN_2O_2$ (291,11):

C 45,39, H 3,12, N 9,62, Cl 24,36%

Gefunden: C 45,55, H 3,19, N 9,57, Cl 24,58%.

In der gleichen Weise erhält man:

3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 111-112°.

Beispiel 3

Eine Lösung von 8,00 g (23,6 mMol) N-[(3-Trifluor-
methyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninmethylester
in 20 ml 6-n wässriger Salzsäure und 20 ml Aceton werden 2
5 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt und anschliessend einge-
engt. Das ausgefallene Produkt wird zuerst aus Methylen-
chlorid und anschliessend aus Methylenchlorid/Petroläther
umkristallisiert. Nach 20stündigem Trocknen unter stark
vermindertem Druck bei 50° erhält man 3-(3-Trifluormethyl-4-
10 chlorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin vom Schmelzpunkt 152-
153°.

Analyse:

Berechnet für $C_{12}H_{10}ClF_3N_2O_2$ (306,67):

C 47,00, H 3,29, N 9,13%

15 Gefunden: C 46,89, H 3,23, N 8,93%.

In der gleichen Weise erhält man:

3-(3-Trifluormethylphenyl)-5,5-dimethylhydantoin;

Smp. 105-106°.

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte N-[(3-Trifluor-
20 methyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninmethylester
kann wie folgt hergestellt werden:

9,75 g (50 mMol) 5-Amino-2-chlorbenzotrifluorid und
7,15 g (50 mMol) 2-Isocyanato-2-methylpropionsäure-methyl-
ester werden bei 80° geschmolzen und 30 Minuten bei dieser
25 Temperatur gehalten. Das dabei auskristallisierte Produkt
wird aus Isopropanol/Methylenchlorid umkristallisiert und 20
Stunden unter stark vermindertem Druck bei 50° getrocknet.
Man erhält N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-
2-methylalaninmethylester, der bei 141-142° schmilzt.

30 Analyse:

Berechnet für $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O_3$ (338,71): C 46,10, H 4,17,
N 8,27%

Gefunden: C 46,17, H 4,14,
N 8,26%.

Der als Ausgangsverbindung verwendete N-[(3-Trifluor-methylphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninester kann in ähnlicher Weise hergestellt werden (Schmelze 120 Minuten bei 130°).

5

Beispiel 4

14,5 g (65 mmol) 3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl-isocyanat und 5,5 g (65 mmol) α-Amino-isobutyronitril werden 20 Minuten bei 100° gehalten. Das erhaltene dickflüssige Öl wird zur Reinigung an 500 g Kieselgel (Korngrösse etwa 0,06-
10 0,2 mm) mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird aus Methylenchlorid/Petroläther kristallisiert. Nach 15-stündigem Trocknen unter stark vermindertem Druck bei 50° erhält man 1-(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon, das bei
15 148-149° schmilzt.

Analyse:

Berechnet für: C₁₂H₁₁ClF₃N₃O (305,69):

C 47,15, H 3,63, N 13,75, Cl 11,60%

Gefunden: C 47,11, H 3,66, N 13,84, Cl 11,86%.

20

In der gleichen Weise wird hergestellt:

1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon; Smp. 92-93° (aus Aether/n-Pentan).

Analyse:

Berechnet für: C₁₂H₁₁F₄N₃O (289,23):

25 C 49,83, H 3,83, N 14,53%

Gefunden: C 49,69, H 3,48, N 14,18%

Beispiel 5

61 mg (0,2 mmol) 1-(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon werden in 4 ml 0,1-n
30 wässriger Salzsäure gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Die

allmählich ausfallenden weissen Nadeln werden nach 20 Stunden filtriert, mit Wasser gewaschen und 2 Stunden unter stark vermindertem Druck bei 65° getrocknet. Man erhält 3-(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin, das bei 156-157,5° schmilzt.

Beispiel 6

Herstellung von Tabletten nachstehender Zusammensetzung:

	Wirkstoff der Formel I	100,0 mg
10	Milchzucker	40,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
	Aethylcellulose	4,0 mg
	Talcum	1,8 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,2 mg</u>
15		180,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke vermischt und mit einer Lösung der Aethylcellulose in 16 ml Methylenchlorid granuliert. Das Granulat wird bei 40° getrocknet, mit dem Talcum und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten gepresst.

Gewicht einer Tablette	180 mg
Wirkstoffgehalt einer Tablette	100 mg

Beispiel 7

Herstellung von Tabletten nachstehender Zusammensetzung:

	Wirkstoff der Formel I	250,0 mg
	Milchzucker	100,0 mg
	Maisstärke	85,0 mg
	Aethylcellulose	10,0 mg
5	Talcum	4,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
		450,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke vermischt und mit einer Lösung der Aethylcellulose in 40 ml Methylenchlorid granuliert. Das Granulat wird bei 40° getrocknet, mit dem Talcum und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten gepresst.

Gewicht einer Tablette	450 mg
Wirkstoffgehalt einer Tablette	250 mg

15

Beispiel 8

Herstellung von Kapseln nachstehender Zusammensetzung:

	Wirkstoff der Formel I	100,0 mg
	Milchzucker	62,0 mg
	Maisstärke	12,0 mg
20	Talcum	<u>6,0 mg</u>
		180,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke homogen vermischt, durch eine Siebmaschine passiert und nach Untermischen des Talcums in Gelatinekapseln abgefüllt

25	Kapselfüllgewicht	180 mg
	Wirkstoffgehalt	100 mg

Beispiel 9

Herstellung von Kapseln nachstehender Zusammensetzung:

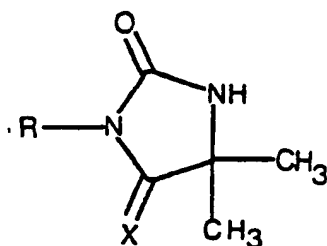
	Wirkstoff der Formel I	250,0 mg
	Milchzucker	155,0 mg
5	Maisstärke	30,0 mg
	Talcum	<u>15,0 mg</u>
		450,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke homogen vermischt, durch eine Siebmaschine passiert und nach Untermischen des Talcums in Gelatinekapseln abge-
10 füllt.

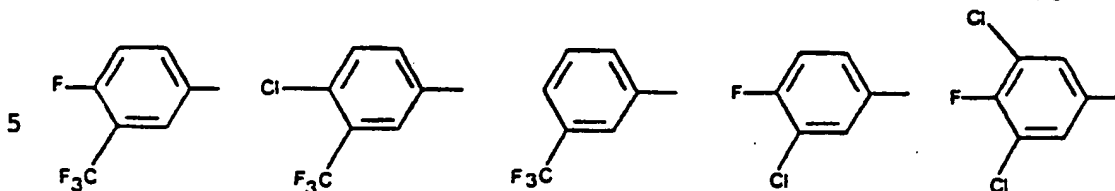
Kapselfüllgewicht	450 mg
Wirkstoffgehalt	250 mg

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel

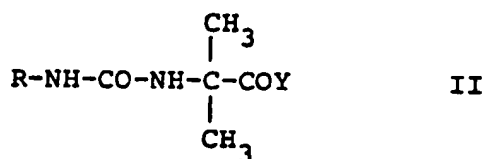


in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



darstellt,
dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R die obige Bedeutung hat und Y die Gruppe -OR¹ oder -NR²R³ darstellt, worin R¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl und R² und R³ beide niederes Alkyl darstellen,
cyclisiert, oder dass man

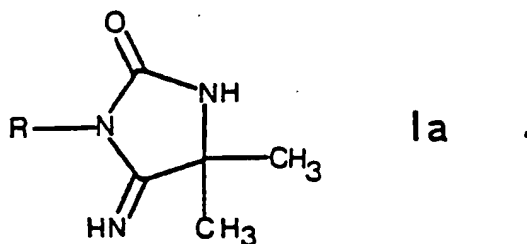
b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Imino bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



III

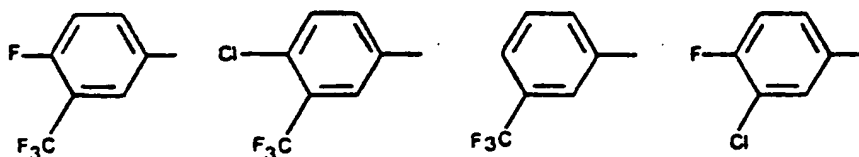
in der R die obige Bedeutung hat,
unter wasserfreien Bedingungen mit α -Amino-isobutyronitril
umsetzt, oder dass man

- 5 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der
X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen
Formel



in der R die obige Bedeutung hat,
einer Hydrolyse unterwirft.

- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Imi-
dazolidinderivaten der Formel I, worin R eine der Gruppen



darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend
substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von
Imidazolidinderivaten der Formel I, worin X Sauerstoff
darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend
substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

- 20 4. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von
Imidazolidinderivaten der Formel I, worin X Sauerstoff
darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend
substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

oder niederes Alkyl und R^2 und R^3 beide niederes Alkyl darstellen, cyclisiert, oder dass man

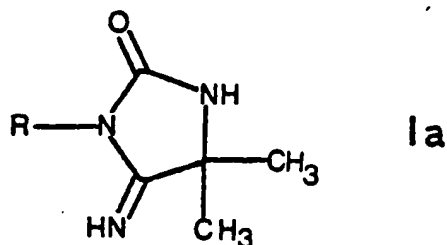
- b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Imino bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



III

in der R die obige Bedeutung hat, unter wasserfreien Bedingungen mit α -Amino-isobutyronitril umgesetzt, oder dass man

- c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



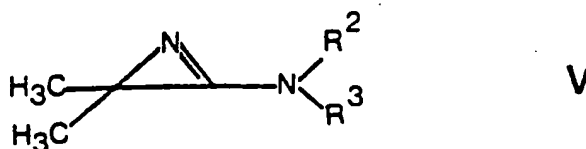
- in der R die obige Bedeutung hat, einer Hydrolyse unterwirft.

Diejenigen der neuen Ausgangsverbindungen der Formel II, welche Säureamide darstellen, sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

- Nachstehend werden die verschiedenen Ausführungsformen des erfindungsgemässen Verfahrens zur Herstellung der Imidazolidinderivate der Formel I näher erläutert.

Ausgangsamide der Formel II, d.h. Verbindungen II mit $Y = NR^2R^3$, können durch Umsetzung einer substituierten Benzhydroxamsäure der allgemeinen Formel

in der R die oben gegebene Bedeutung hat,
mit inem Azirinderivat der allgemeinen Formel

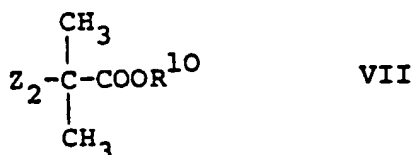


in der R^2 und R^3 die oben gegebene Bedeutung haben,
5 hergestellt werden. Die Reaktion gelingt in einem inerten
organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Aether oder
Dioxan, bei Zimmertemperatur und unter leichtem Erwärmen,
z.B. auf 50°C .

Die Herstellung der Ausgangsester der Formel II, d.h.
10 Verbindungen II mit $\text{Y} = \text{OR}^{10}$, worin R^{10} niederes Alkyl be-
deutet, darstellt, kann durch Umsetzung einer Verbindung
der allgemeinen Formel



unter wasserfreien Bedingungen mit einer Verbindung der
15 allgemeinen Formel



worin R und R^{10} die obige Bedeutung haben und
eines der Symbole Z_1 und Z_2 Amino und das
andere die Isocyanatgruppe $-\text{NCO}$ darstellt,
20 erfolgen. Diese Additionsreaktion kann ohne Lösungsmittelzu-
satz, d.h. mittels einer Schmelze, oder auch durch Er-
wärmung in einem inerten, wasserfreien Lösungsmittel, z.B.
Tetrahydrofuran, Aether, Dioxan, Benzol oder Toluol, durch-
geführt werden. Die Temperatur für die Umsetzung liegt vor-
25 zugsweise im Bereiche von etwa $0-120^\circ\text{C}$. Beim Arbeiten mit
einer Schmelze ist darauf zu achten, dass höhere Tempera-
turen bzw. längere Reaktionszeiten zur Cyclisation unter
Bildung des entsprechenden Hydantoins der Formel I führt.
Zur Isolierung eines Ausgangsesters II soll die Reaktion

d shallb rechtzeitig unterbrochen werden, was beispielsweise durch dünnschichtchromatographische Kontrolle bewerkstelligt werden kann. Es ist jedoch bevorzugt, den Ester der Formel II nicht zu isolieren, sondern die Reaktion bis zur Bildung
5 des entsprechenden Hydantoins der Formel I laufen zu lassen (wie nachstehend ausgeführt).

Zur Herstellung einer Carbonsäure der Formel II, d.h. einer Verbindung II mit Y = Hydroxy, kann man ein Amid der Formel II in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie
10 z.B. Methanol oder Aethanol, lösen und mit wässrigem Alkali, z.B. Natron- oder Kalilauge, bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches behandeln. Die entsprechende Carbonsäure der Formel II wird in üblicher Weise durch Neutralisation des gebildeten Car-
15 bonsäuresalzes, beispielsweise mit einer Mineralsäure, erhalten.

Die erfindungsgemässe Cyclisation der Ausgangsverbindungen der Formel II führt zu Hydantoinen der Formel I, d.h. Verbindungen I mit X = Sauerstoff. Diese Cyclisation
20 erfolgt z.B. unter den Bedingungen einer sauren Hydrolyse, vorzugsweise durch Behandeln mit einer wässrigen Mineralsäure, wie wässriger Salzsäure. Die Hydrolyse von Amiden der Formel II erfolgt vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, oder
25 Dioxan, und bei etwa Raumtemperatur, wobei auch bei höheren Temperaturen, z.B. bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gearbeitet werden kann. Der Ringschluss von Estern oder Carbonsäuren der Formel II erfolgt bevorzugt mit einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Aceton, Methyl-
30 äthylketon, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan oder Dioxan. Ein bevorzugtes Cyclisierungsmittel ist 6-n wässrige Salzsäure und Aceton in einem Gewichtsverhältnis von etwa 1:1. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, wobei auch
35 niedrigere Reaktionstemperaturen, z.B. bis Raumtemperatur, mit entsprechend längeren Reaktionszeiten angewendet werden

können. Ausgangsester der Formel II können ebenfalls durch Erwärmen ohne Lösungsmittel, d.h. mittels einer Schmelze, cyclisiert werden. Die Temperatur für diese Schmelzreaktion liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 100-200°C, insbesondere im Bereiche von etwa 120-160°C. Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird diese Cyclisierung durch Einsatz der für die Herstellung der Ausgangsester der Formel II verwendbaren Verbindungen der obigen Formeln VI und VII durchgeführt, wobei die Reaktion durch Wahl genügender Reaktionszeit bzw. Reaktionstemperatur ohne Isolierung der intermediär gebildeten Ester der Formel II bis zum gewünschten Cyclisationsprodukt, d.h. Hydantoin der Formel I, läuft. Die Reaktion kann beispielsweise dünnschichtchromatographisch verfolgt werden.

Die erfindungsgemäße wasserfreie Umsetzung des Isocyanats der Formel III mit α -Amino-isobutyronitril führt zu Imidazolidinderivaten der Formel I, worin X Imino bedeutet. Die Reaktion kann unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden wie die oben beschriebene Cyclisation unter Verwendung von Verbindungen der Formeln VI und VII, d.h. mittels einer Schmelze. Es ist auch möglich, das Iminoderivat durch Erhitzen der Ausgangsverbindungen mit einem ätherischen Lösungsmittel, z.B. mit Dioxan oder Dimethoxyäthan, zu erhalten.

Die erfindungsgemäße Hydrolyse der Ausgangsverbindungen der Formel Ia führt zu entsprechenden Hydantoinen der Formel I, d.h. Verbindungen I mit X = Sauerstoff. Die Hydrolyse kann, gegebenenfalls unter Zusatz eines inerten Lösungsmittels, durch Behandeln z.B. mit einer Mineralsäure, wie Salzsäure, bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel I sind zum Teil kristalline, feste Substanzen, die in niederen Alkanolen, wie Methanol oder Aethanol, in Dimethylsulfoxid, Dimethyl-

formamid und Hexamethylphosphorsäuretriamid und z.T. auch in chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform, Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff, relativ gut löslich und in Aether, Benzol, und Wasser relativ schwerlöslich sind.

- 5 Wie gesagt, besitzen die erfindungsgemässen Endprodukte der Formel I antiandrogene Wirkung. Diese Wirkung kann z.B. durch folgenden Versuch nachgewiesen werden:

- 10 Einer Gruppe von 5 männlichen, sterilisierten Ratten werden täglich während 7 Tagen jeweils 10 mg des zu untersuchenden Präparates pro kg zusammen mit 0,5 mg Testosteronpropionat pro kg s.c. verabreicht. 2 Kontrollgruppen zu jeweils 5 Ratten erhalten jeweils keine Behandlung bzw. nur Testosteronpropionat. Die Gewichtsabnahme der ventralen
15 Prostata und der Samenblase gibt ein Mass für die antiandrogene Wirkung.

Die nachstehende Tabelle I gibt über einige Versuchsergebnisse Aufschluss.

Tabelle I

Verbindung	Ventrale Prostata mg	Samenblase mg
Kontrolle	7,6 \pm 0,4	6,3 \pm 0,5
Testosteronpropionat	69,0 \pm 3,9	47,0 \pm 3,1
3-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	25,0 \pm 1,0	23,0 \pm 1,6
Kontrolle	8,0 \pm 0,4	6,3 \pm 0,4
Testosteronpropionat	59,0 \pm 2,0	42,0 \pm 1,6
1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon + Testosteronpropionat	29,0 \pm 2,2	24,0 \pm 0,6
3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	35,0 \pm 1,9	29,0 \pm 1,4
3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	21,0 \pm 1,0	18,0 \pm 0,9
Kontrolle	14 \pm 1	24 \pm 2
Testosteronpropionat	121 \pm 13	100 \pm 9
1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon + Testosteronpropionat	31 \pm 4	30 \pm 2
Kontrolle	22 \pm 2	48 \pm 4
Testosteronpropionat	184 \pm 8	145 \pm 7
3-(3,5-Dichlor-4-fluorphenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	72 \pm 9	62 \pm 3

Die schistosomicide Wirkung der oben definierten erfindungsgemässen Endprodukte kann durch folgenden Versuch nachgewiesen werden:



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0001813

Nummer der Anmeldung

EP 78 101 244.8

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
-	<u>US - A - 3 676 456</u> (CIBA-GEIGY) * Spalte 1 *	1	C 07 D 233/72 A 61 K 31/1-5 C 07 C 127/19 C 07 D 233/88
-	-- <u>DE - A - 1 915 689</u> (GEIGY) * Ansprüche 8, 12 *	1,9	
-	-- <u>DE - A - 2 649 925</u> (ROUSSEL-UCLAF) * Ansprüche 4, 5 *	1,9	
-	-- <u>DE - A - 1 958 183</u> (SUMITOMO) * Ansprüche 1, 10 *	1,9, 16	A 61 K 31/415 C 07 C 127/19 C 07 D 233/72 C 07 D 233/88
-	-- <u>BE - A - 629 779</u> (IMPERIAL CHEMICAL) * Ansprüche 1, 4 bis 6, 10 *	1,9, 16	
-	----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument a: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	B rlin	Abschlußdatum des Recherches	Prüfer
		01-02-1979	FROELICH